

УДК 616.895.8–085:615.214

ОЛАНЗАПИН В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ¹

К. Комосса, К. Руммель-Клюге, Х. Хангер, Ф. Шмид, С. Шварц, Л. Дугген, В. Кисслинг, С. Лёхт

Мюнхен (Германия), Хертс (Великобритания)

В данной работе авторами осуществлено сравнение результатов лечения больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (шизоаффективное и шизофрениформное расстройства) при применении оланзапина (*per os*) и других атипичных антипсихотиков (амисульприд, арипипразол, zipрасидон, зотепин², кветиапин, клозапин, рисперидон, сертиндол). В анализ включались рандомизированные контролируемые исследования, как минимум, с простым «ослеплением» (специалисты, осуществляющие оценку по психометрическим шкалам, не имели сведений о проводимом лечении). В случаях, когда исследования описывались как «двойные слепые», но только подразумевалось, что они рандомизированные, работы включались в сенситивный анализ. Исключались квази-рандомизированные исследования. Результаты перекрестных исследований учитывались, но только до момента первого «перекреста» вследствие вероятности «переноса» эффекта терапии.

Поиск осуществлялся в the Cochrane Schizophrenia Group Trials Register (апрель 2007 г.) по названиям препаратов в заголовках работ, абстрактах и списке литературы. Кроме того, для поиска дополнительных данных осуществлялся анализ ссылок на литературные источники, личные контакты с первыми авторами работ, а также с производителями изучаемых препаратов. Полученные из исследований данные, заносимые в стандартную форму, изучались авторами независимо друг от друга. Возникающие разногласия разрешались путем дискуссии. В случаях, когда была необходима дополнительная информация, работы заносятся в специальный лист ожидания оценки, а сами данные не вводились для анализа. В исследованиях использовалось большое количество шкал, которые в значи-

тельной степени различались по своему качеству. Исходя из этого, результаты, полученные с помощью рейтинговых шкал, включались в анализ только, если используемый инструмент был описан в рецензируемых журналах. Кроме того, в работе приводится подробная информация о возможных систематических ошибках в рецензируемых исследованиях, оценке терапевтического эффекта и других методологических особенностях проведенного мета-анализа, свидетельствующая об его строгой методологической выверенности.

Всего авторами было выявлено 3 620 публикаций, из которых 193 были подробно изучены и для анализа выделено 50 публикаций, распределенных на 6 групп: оланзапин в сравнении с (1) амисульпридом; (2) арипипразолом; (3) клозапином; (4) кветиапином; (5) рисперидоном и (6) zipрасидоном. Всего в исследования было включено 9 476 человек. Все (за исключением восьми исследований) были двойными слепыми; семнадцать из них были спонсированы фармацевтической компанией, производящей оланзапин, четырнадцать – компаниями, производящими препараты сравнения, и пятнадцать – «нейтральными» спонсорами (в 4 случаях информация о спонсорах отсутствовала). Двадцать восемь исследований были краткосрочными (до 12 нед.): одно – длительностью 4 недели, восемь – 6 недель, пятнадцать – 8 недель, четыре – 12 недель; тринадцать – средней длительности (13–26 нед.) и девять – длительными (более 26 нед.).

В 22 случаях включались как стационарные, так и амбулаторные пациенты; в шестнадцати – только стационарные и в трех – только амбулаторные (в 9 работах эти сведения отсутствовали). Во всех исследованиях принимали участия больные, страдающие шизофренией, в двадцати одном, кроме того, шизоаффективным расстройством и в семи – шизофрениформным расстройством. Средний возраст участников (медиана) составлял 37,6 лет, однако в 8 исследованиях включались только дети и подростки с первым эпизодом заболевания или лица на ранней стадии болезни, в одном – пожилые в возрасте 60 лет и старше.

¹ Расширенный реферат обзора Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Duggan L., Kissling W., Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD006654. DOI: 10.1002/14651858. CD006654. pub2.

² Препарат в России не зарегистрирован (ред.).

В 9 работах для включения в выборку требовалось наличие субоптимального ответа или интолерантности в течение хотя бы одного курса предшествующей антипсихотической терапии. В большинстве исследований было необходимо присутствие выраженной продуктивной психопатологической симптоматики; в двух работах акцент делался на негативной симптоматике; в двух – на наличии депрессии. Количество включенных в исследования участников варьировало от 13 до 1 460 человек: в 11 исследованиях – менее 50 человек, в пятнадцати – 50–100 человек, в шестнадцати – 100–400 человек и в шести – более 400 человек (в двух работах не было указано общее количество участников).

Оланзапин назначался в гибких дозах от 2,5 до 50 мг в день. Только в нескольких работах доза была фиксированной: 50 мг в день; 10, 15 или 20 мг в день; 5 или 20 мг в день, 15 мг в день. В 7 работах доза не указывалась. Амисульприд назначался в дозах 150–800 мг в день, арипипразол – 15–30 мг в день, клозапин – 25–900 мг в день, кветиапин – 50–826,67 мг в день, рисперидон – 0,5–16 мг в день, zipрасидон – 40–160 мг в день.

Сравнение оланзапина и амисульприда. Подобное сравнение было осуществлено в 5 исследованиях. Оценка по шкале общего клинического впечатления (CGI), PANSS, SANS, BPRS не выявила различий между препаратами. Таким образом, авторами делается вывод об отсутствии значимых различий в отношении эффективности оланзапина и амисульприда. Также не было выявлено различий между препаратами по количеству лиц, преждевременно прекративших участие в исследованиях (суммарно по всем причинам, вследствие побочных эффектов или из-за неэффективности терапии), а также динамики показателей общего функционирования, качества жизни и когнитивных нарушений. В случаях приема оланзапина отмечалась большая прибавка в весе и более высокий уровень глюкозы. Несколько неожиданным оказалось, что, несмотря на хорошо известный побочный эффект в отношении повышения уровня пролактина при приеме амисульприда, имеющиеся данные не выявили различий между препаратами.

Сравнение оланзапина и арипипразола. Подобное сопоставление было проведено только в двух исследованиях. Улучшение общей оценки по шкале PANSS было более выражено при использовании оланзапина. Уровень преждевременного прекращения участия в исследовании был близок в обеих группах. При назначении арипипразола отмечалось меньшее увеличение уровня пролактина, холестерина, меньшая прибавка в весе и менее выраженный седативный эффект.

Сравнение оланзапина и клозапина. Проанализировано 12 исследований, в которых не отмечалось значимых различий в эффективности оланзапина и клозапина. Эти выводы, по мнению авторов, являются неожиданными, поскольку клозапин обычно рассматривается как наиболее эффективный анти-

психотик, что было подтверждено независимыми от фармацевтических компаний исследованиями CATIE II и CUtLASS, которые не учитывались в данной работе, так как не соответствовали ряду критериев включения. Авторы объясняют эти различия тем, что в большинстве работ, включенных в проведенный мета-анализ, дозы клозапина были несколько ниже рекомендуемых (600 мг в сутки).

В целом, сходное количество больных в обеих группах прекратили участие в исследованиях, однако их число было больше в группе клозапина при оценке выбывания из исследования вследствие побочных эффектов терапии. Только в одном исследовании оценивалось влияние препаратов на когнитивную функцию. Были получены близкие результаты, однако дихотомическая оценка (число участников с улучшением, как минимум, в слововину от стандартного отклонения исходного уровня) позволила выявить преимущество оланзапина.

Не было обнаружено различий между группами по сердечно-сосудистым побочным эффектам, увеличению уровня холестерина, прибавке в весе, частоте развития диабета и экстрапирамидных расстройств. Тем не менее, значительно меньшее количество больных, получавших оланзапин, имели хотя бы один побочный эффект, страдали от седации, обнаруживали судорожные припадки и низкие значения лейкоцитов. С другой стороны, при применении клозапина отмечалось меньшее увеличение уровня пролактина.

Сравнение оланзапина и кветиапина. Оланзапин был более эффективен, чем кветиапин при оценке общего психического состояния (суммарная оценка по PANSS) и продуктивной симптоматики. Меньшее число пациентов, принимавших оланзапин, досрочно прекратило участие в исследованиях, что объясняется авторами главным образом более высокой эффективностью препарата (меньшее число больных на оланзапине выбыло из исследований вследствие недостаточной результативности лечения при отсутствии различий в количестве прекративших участие в исследованиях из-за побочных эффектов терапии). В единственном исследовании, в котором оценивалось социальное функционирование больных, было выявлено преимущество оланзапина над кветиапином при отсутствии, однако, различий в показателях качества жизни. Меньшее количество больных в группе оланзапина повторно госпитализировалось.

Кветиапин в меньшей степени вызывал экстрапирамидную симптоматику, увеличение уровня пролактина и глюкозы, сексуальные побочные эффекты и прибавку в весе, что указывает на более благоприятный профиль побочных эффектов у данного препарата по сравнению с оланзапином. В то же время в случаях применения последнего удлинение интервала QTc было выражено в меньшей степени, что делает, по мнению авторов, данный препарат более предпочтительным у больных с аритмией.

Сравнение оланзапина и рисперидона. Оланзапин обнаруживал лучшие результаты при оценке общего психического состояния, однако по влиянию на отдельные проявления заболевания отличия отсутствовали. Меньшее количество больных, принимавших оланзапин, преждевременно прекратили участие в исследованиях как в целом, так и вследствие недостаточной эффективности терапии (различий в отношении исключения из исследований вследствие побочных эффектов выявлено не было). Пациенты, получавшие оланзапин, имели лучшие показатели качества жизни, но близкие результаты в плане влияния на когнитивную функцию. Также был выявлен сходный уровень регоспитализаций. При приеме оланзапина в большем числе случаев обнаруживалась прибавка в весе и метаболические проблемы (увеличение уровня холестерина и глюкозы). При назначении рисперидона чаще выявлялись экстрапирамидные побочные эффекты, и пациенты в большем числе случаев принимали корректоры; также отмечался более высокий уровень пролактина и сексуальные нарушения (расстройство эякуляции у мужчин и аменорея у женщин).

Сравнение оланзапина и zipрасидона. Было отмечено преимущество оланзапина в отношении влияния на общее психическое состояние при менее отчетливом превосходстве препарата при оценке динамики отдельно продуктивной и негативной симптоматики. Количество больных, преждевременно прекративших участие в исследованиях, было меньше в группе оланзапина (в том числе вследствие недостаточной эффективности лечения при отсутствии различий в выбывании из исследований из-за побочных эффектов). Общее функционирование больных (шкала GAF) также было лучше при приеме оланзапина, как и когнитивное функционирование (при этом отмечается, что данные результаты были получены на основе анализа соответствующих пунктов шкалы PANSS, которые не представляют собой собственно когнитивный тест). Меньшее количество пациентов, получающих оланзапин, были регоспитализированы в течение исследований. При приеме оланзапина отмечалось меньшее количество экстрапирамидных побочных эффектов, однако была более выраженная прибавка в весе, увеличение уровня глюкозы и холестерина.

В целом, оланзапин улучшал общее психическое состояние несколько в большей степени, чем арипипразол, кветиапин, рисперидон и zipрасидон при отсутствии различий для амисульприда и клозапина. Эта лучшая эффективность оланзапина подтверждалась меньшим количеством больных, выбывших из исследований вследствие недостаточной эффективности терапии по сравнению с кветиапином, рисперидоном и zipрасидоном. Также меньшее число пациентов, принимавших оланзапин, были регоспитализированы в период исследований по сравнению с количеством больных на кветиапи-

не и zipрасидоне. Оланзапин по сравнению с другими атипичными антипсихотиками (за исключением клозапина) способствовал большей прибавке в весе, что обычно сопровождалось повышением уровня глюкозы и холестерина. Оланзапин приводил к развитию экстрапирамидной симптоматики несколько чаще, чем кветиапин, но имел преимущества в этом отношении по сравнению с рисперидоном и zipрасидоном. При приеме оланзапина уровень пролактина повышался несколько в большей степени по сравнению с арипипразолом, клозапином и кветиапином, но менее выражено, чем при приеме рисперидона.

Представленные выводы основаны на результатах большого количества исследований, включающих анализ терапии оланзапином по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Однако количество работ, сопоставляющих различные препараты, весьма различно. Так, сопоставление с рисперидоном было проведено в 23 исследованиях, с клозапином – в двенадцати, с кветиапином – в тринадцати, в то время как с zipрасидоном – только в шести, с амисульпридом – в пяти, а с арипипразолом – лишь в двух. В ряде случаев выборка пациентов была весьма невелика. Значительное число пациентов выбывало из исследований вследствие различных причин (49,2%). Ряд показателей (общее функционирование, удовлетворенность помощью, когнитивные нарушения, использование ресурсов службы) анализировались лишь в единичных работах. Авторы отметили также ряд методологических особенностей анализируемых исследований и недостатки представленных в статьях данных, которые затрудняют проведение всеобъемлющей оценки. В связи с этим авторами были предложены условия проведения будущих исследований, которые позволили бы выработать обоснованные рекомендации для больных, психиатров и организаторов здравоохранения: рандомизированные, двойные слепые, длительностью не менее 6 месяцев, включающие лиц обоего пола и всех возрастов; в каждой терапевтической группе должно быть не менее 300 человек, получающих исследуемый препарат в адекватной дозе (оланзапин – 10–20 мг в сутки, амисульприд – 400–800 мг в сутки, арипипразол – 10–30 мг в сутки, клозапин – 300–800 мг в сутки, кветиапин – 300–800 мг в сутки, рисперидон – 4–8 мг в сутки, сертиндол – 12–24 мг в сутки, zipрасидон – 120–160 мг в сутки, зотепин – 100–300 мг в сутки); оценка результатов должна включать число лиц, преждевременно выбывших из исследования вследствие различных причин (в том числе из-за недостаточной эффективности и побочных эффектов терапии), использование ресурсов службы (число и длительность госпитализаций, посещение амбулаторных клиник), общее впечатление об улучшении, психическое состояние, побочные эффекты, трудоспособность, удовлетворенность лечением больного и членов его семьи.

ОЛАНЗАПИН В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ АТИПИЧНЫМИ АНТИПСИХОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ**К. Комосса, К. Руммель-Клюге, Х. Хангер, Ф. Шмид, С. Шварц, Л. Дугген, В. Кисслинг, С. Лёхт**

В обзоре изучены результаты лечения шизофрении оланзапином по сравнению с другими антипсихотиками второго поколения. Авторы выделили 50 исследований, в которых приняли участие 9 476 пациентов, получавших лечение оланзапином или препаратами сравнения: амисульпридом, арипипразолом, клозапином, кветиапином, рисперидоном и zipрасидоном. Сопоставление оланзапина и сертиндола или зотепина в настоящее время отсутствует. Оланзапин в определенной степени был более эффекти-

вен, чем арипипразол, кветиапин, рисперидон и zipрасидон при отсутствии различий в эффективности с амисульпридом и клозапином. Основным недостатком оланзапина по сравнению с другими антипсихотиками второго поколения (за исключением клозапина) была более выраженная прибавка в весе и метаболические проблемы.

Ключевые слова: оланзапин, атипичные антипсихотики, шизофрения.

OLANZAPINE VERSUS OTHER ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS FOR SCHIZOPHRENIA**K. Komossa, C. Rummel-Kluge, H. Hunger, F. Schmid, S. Schwarz, L. Duggan, W. Kissling, S. Leucht**

This review examined the effects of olanzapine compared to other second generation antipsychotic drugs for schizophrenia. Authors identified 50 relevant studies with 9476 participants, comparing olanzapine with amisulpride, aripiprazole, clozapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone. Comparisons of olanzapine with the second generation antipsychotic drugs sertindole or zotepine are currently not available. Olanzapine was

somewhat more efficacious than aripiprazole, quetiapine, risperidone and ziprasidone, whereas there was no efficacy difference compared to amisulpride and clozapine. The main disadvantage of olanzapine was its higher weight gain and associated metabolic problems compared to all other second generation antipsychotic drugs, except for clozapine.

Keywords: olanzapine, atypical antipsychotics, schizophrenia.

Автор для переписки: Komossa Katja – Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Moehlstrasse 26, München, 81675, Germany; e-mail k.komossa@lrz.tu-muenchen.de